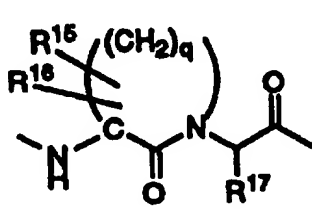
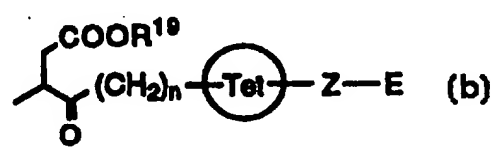




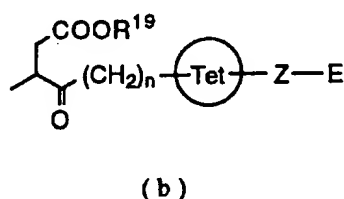
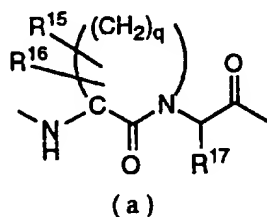
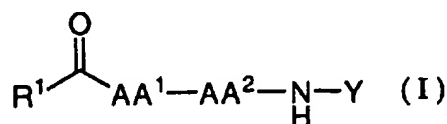
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 257/04, 403/12, 413/12, 417/12, C07K 5/06, 5/062, A61K 31/505, 31/55, 36/05</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/24339  (43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03801 (22) 国際出願日 1996年12月26日(26.12.96) (30) 優先権データ 特願平7/351241 1995年12月27日(27.12.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 大元和之(OHMOTO, Kazuyuki)[JP/JP] 田中 真(TANAKA, Makoto)[JP/JP] 宮崎 徹(MIYAZAKI, Tohru)[JP/JP] 大野博之(OHNO, Hiroyuki)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: TETRAZOLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT (54)発明の名称 テトラゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^1-C(=O)-AA^1-AA^2-NH-Y \quad (I)</math> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(b)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract Tetrazole derivatives represented by general formula (I), nontoxic salts thereof, and drugs containing the same as the active ingredient. Because of having an inhibitory effect on the interleukin-1β converter enzyme, the compounds of general formula (I) are useful in the prevention and/or treatment of various inflammatory diseases, wherein R<sup>1</sup> represents H, alkyl, alkoxy, a carbocycle, a heterocycle, alkyl or alkoxy substituted by a carbocycle or a heterocycle, etc.; AA<sup>1</sup> represents a single bond or (i); AA<sup>2</sup> represents a single bond or (ii); or AA<sup>1</sup> and AA<sup>2</sup> may together form a group of formula (a); Y represents a group of formula (b) wherein the Tet ring represents a tetrazole ring; Z represents alkylene, alkenylene, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>26</sup> or alkylene wherein methylene is substituted by O, S, SO, SO<sub>2</sub> or NR<sup>26</sup>; and E represents H, alkyl, COOR<sup>27</sup> or (iii), wherein the Cyc ring represents a carbocycle or a heterocycle.</p>		

\*(57) 要約

一般式 (I) で示されるテトラゾール誘導体、その非毒性塩、およびそれらを有効成分とする医薬を提供する。一般式 (I) の化合物はインターロイキン-1  $\beta$  変換酵素阻害作用を有するので、種々の炎症性疾患の予防および/または治療に有用である。



[式 (I) 中、 $R^1$  は H、アルキル、アルコキシ、炭素環、ヘテロ環、炭素環あるいはヘテロ環により置換されたアルキルまたはアルコキシ等；

$AA^1$  は単結合、 $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ NH-C=O \end{array}$  の基； $AA^2$  は単結合、 $\begin{array}{c} R^9 \\ | \\ N-C=O \\ | \\ R^{10} \end{array}$  の基；

$AA^1$  および  $AA^2$  は一緒になって式 (a) の基； $Y$  は式 (b) の基 (基中、 $Tet$  環はテトラゾール環； $Z$  はアルキレン、アルケニレン、O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^{26}$ 、アルキレン基中のメチレンが O、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^{26}$  で置き変わったアルキレン； $E$  は H、アルキル基、 $COOR^{27}$ 、

$\begin{array}{c} \text{Cyc} \\ \text{---} \end{array} (R^{20})_p$  の基 ( $Cyc$  環は炭素環、ヘテロ環) ] 。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MY	マレーシア	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BS	バハマ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TR	トルコ
CA	カナダ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CC	中央アフリカ共和国	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CI	コート・ジボワール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	ZU	ズンズ
CN	中国	LI	リベリア	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ共和国	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

## 明細書

テトラゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬

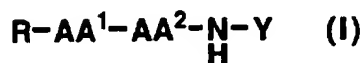
5

## 技術分野

本発明はテトラゾール誘導体に関する。

さらに詳しくは、1) インターロイキン-1  $\beta$  変換酵素阻害活性を有する一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるテトラゾール誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、  
2) それらの製造方法、および

15

3) それらを含む薬剤に関する。

## 背景技術

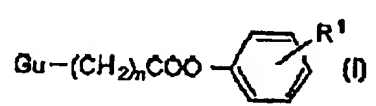
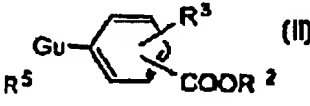
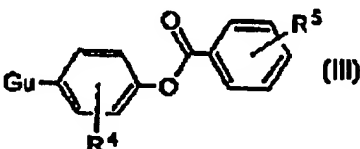
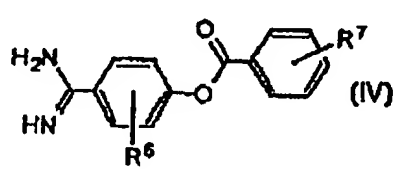
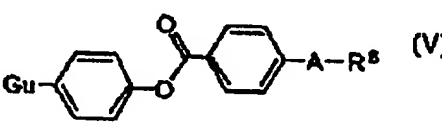
20

インターロイキン-1 (IL-1) は、免疫反応、炎症反応、造血反応および神経内分泌系の機能発現の制御等に直接あるいは間接的に関与し、生体制御の上で中心的な役割をしているサイトカインである。IL-1 には、等電点の異なる2種類の分子が存在し、それぞれ IL-1  $\alpha$  (pI = 5)、IL-1  $\beta$  (pI = 7) と名付けられている。これらは共に、分子量 31 k d の前駆体として合成される。このうち、IL-1  $\beta$  前駆体は IL-1 レセプターに結合できず、生物活性を発現しない。IL-1  $\beta$  変



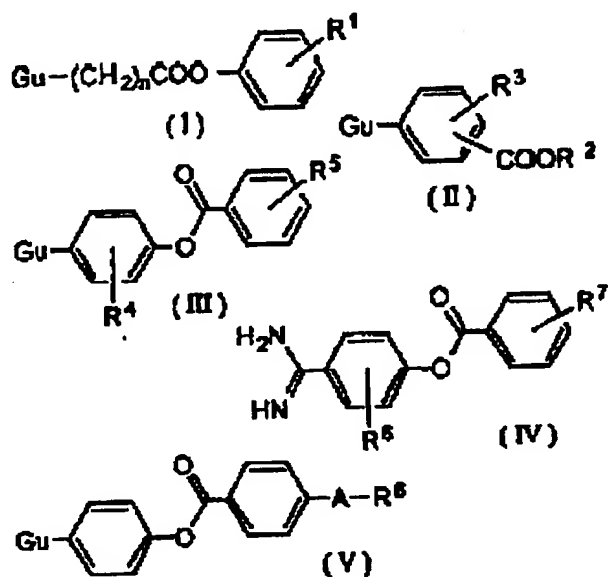
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 257/18, 279/14, 279/18, 311/16, C07D 295/14, A61K 31/215, 31/24, 31/245, 31/27, 31/40, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/37969</p> <p>(43) 国際公開日 1997年10月16日(16.10.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01215</p> <p>(22) 国際出願日 1997年4月9日(09.04.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/113159 1996年4月10日(10.04.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 木戸 博(KIDO, Hiroshi)[JP/JP] 〒770 徳島県徳島市東吉野町3丁目11番地の10 Tokushima, (JP) 中井久郎(NAKAI, Hisao)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7 階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: TRYPTASE INHIBITOR AND NOVEL GUANIDINO DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 トリプターゼ阻害剤および新規なグアニジノ誘導体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(III)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>(IV)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(V)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A tryptase inhibitor comprising as the active ingredient at least one member selected from among guanidinoaliphatic acid derivatives of general formula (I), guanidinobenzoic acid derivatives of general formula (II), guanidinophenol derivatives of general formula (III) and amidinophenol derivatives of general formula (IV); and novel guanidinophenol derivatives of general formula (V) (in the formulae, Gu is guanidino).</p>		

(57) 要約

式(I)のグアニジノ脂肪酸誘導体、式(II)のグアニジノ安息香酸誘導体、式(III)のグアニジノフェノール誘導体、式(IV)のアミジノフェノール誘導体等から選ばれる1種以上を有効成分とするトリプターゼ阻害剤、並びに式(V)の新規なグアニジノフェノール誘導体(式中、Guはグアニジノ基を表す。 )。



参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明細書

## トリプターゼ阻害剤および新規なグアニジノ誘導体

5

## 技術分野

本発明は、グアニジノ脂肪酸誘導体、グアニジノ安息香酸誘導体、グアニジノフェノール誘導体、アミジノフェノール誘導体およびそれらの非毒性塩、酸付加物塩または水和物から選ばれる 1 種またはそれ以上の物質を有効成分として含有するトリプターゼ阻害剤および新規なグアニジノフェ

10 ノール誘導体およびそれらの非毒性塩、酸付加物塩または水和物に関する。

さらに詳しく言えば、一般式 (I) ~ (IV)

